

新規強心薬トボリノンの薬理学的研究

著者	藤木 浩之
号	420
発行年	1999
URL	http://hdl.handle.net/10097/15512

氏 名 (本籍) ^{ふじ}藤 ^き木 ^{ひろ}浩 ^{ゆき}之

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 420 号

学位授与年月日 平 成 12 年 3 月 2 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 新規強心薬トポリノンの薬理学的研究

論文審査委員 (主 査)
教授 佐 藤 進 教授 山 添 康

教授 榎 本 武 美

論文内容要旨

心不全は、何らかの病因により心臓の機能が損なわれた結果引き起こされる臨床症候群であり、血行動態的には、「心臓のポンプ機能の低下により、全身の末梢組織の代謝要求にこたえる血液を心臓が拍出できない状態、または左室流入圧の異常な上昇によってのみこれが可能な状態」と定義される。心不全は、発症の経過により急性心不全と慢性心不全に分類されるが、急性心不全ならびに慢性心不全の急性増悪期は、生体の代償機構にも関わらず症状が進行し、放置すると死に至る重篤な心不全状態である。急性心不全治療の最大の目的は、著しい循環不全状態を改善し救命をはかることであり、薬物療法としては、低下したポンプ機能を改善させる強心薬や、前負荷および後負荷を適正化させる血管拡張薬、利尿薬が使用されている。強心薬としては、従来よりジギタリス製剤およびカテコラミン製剤が用いられてきたが、いずれも治療域のせまいことや薬物耐性発現の問題点を有している。特にカテコラミン製剤においては、強心作用発現時に心拍数増加作用も同時に発現することから、心筋酸素消費量を増加させ、心筋障害を助長させる可能性も考えられる。

ベスナリノンはすでに上市されている経口強心薬であり、心拍数増加作用と血管拡張作用を示さない強心薬であるが、水溶性に乏しく静脈内投与が困難であることから急性心不全の治療薬としては使用されていない。筆者らは、ベスナリノンをリード化合物として、イヌ血液灌流心臓標本を用いて陽性変力作用と変時作用の分離した強心薬を探索し、水溶性であり血管拡張作用を有するトボリノンを見出した。本研究では、新規強心薬であるトボリノンの心血管作用、作用機序ならびに心不全治療における有用性を薬理学的手法を用いて検討した。

第1章ではトボリノンの心血管作用のプロファイルを、摘出心臓標本ならびにイヌを用いた *in vivo* の実験で明らかにした。トボリノンはラットを除く種々の摘出心室筋標本で陽性変力作用を示したが、心筋標本においては陽性変時作用をほとんど示さず、従来の PDE III 阻害薬やカテコラミン製剤とは明らかに異なる作用態度を示した。また、イヌ血液灌流心臓標本においては、陽性変力作用の発現とともに冠動脈血流量の増加作用を示し、血管拡張を併せ持つ強心薬であることが示された。*In vivo* の標本においては、トボリノンは麻酔下イヌおよび無麻酔下イヌにおいて用量依存的に心収縮力を増強させ、わずかに心拍数を増加させた。しかし、トボリノンによる心拍数の増加は心臓の除神経により消失することから、*in vivo* での軽度の心拍数の増加作用は血圧低下による反射性頻拍であると考えられた。以上の結果より、トボリノンは従来の PDE III 阻害薬とは異なり、心拍数増加作用を示さないユニークな特徴を有した強心薬であり、その作用態度の違いから新しい作用機序を持つ可能性が示唆された。

第2章では、トボリノンの強心作用の作用機序を、生化学的あるいは電気生理学的な手法を用いて検討した。さらに、トボリノンに特徴的に認められる陽性変力作用発現時に変時作用を示さない機序に関しても考察を加えた。強心薬は、その作用機序の違いから、Class I（細胞内 cAMP を増加させる薬物）、Class II（細胞膜イオンポンプ／チャンネル作用薬）、Class III（細胞内カルシウム調節薬）および Class IV（多くの作用機構を持つ薬剤）に分類されるが、 β 受容体の関与、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性、PDE 阻害活性を

検討した結果、トボリノンは PDE III を選択的に抑制することが明らかとなった ($IC_{50}=4.1 \times 10^{-7} M$)。一方、トボリノンはウサギおよびモルモット摘出乳頭筋標本において、活動電位持続時間延長作用を示し、従来の PDE III 阻害薬とは異なる作用機序を有することが示された。活動電位持続時間の延長は、細胞外からのカルシウム流入を増加させて陽性変力作用の発現に関連することから、トボリノンの陽性変力作用には PDE III 阻害作用に加えて活動電位持続時間延長が寄与しているものと推察された。単一心筋細胞を用いたイオン電流に対する作用の解析の結果、この活動電位持続時間の延長には、内向きカルシウム電流 (I_{Ca}) の増加と外向きカリウム電流の抑制による再分極遅延が寄与していることが示唆された。カリウム電流の抑制は他の PDE III 阻害薬では認められない作用であり、トボリノンは PDE III 阻害作用に加えて心筋の遅延整流性カリウム電流 (I_K) および内向き整流性 K 電流 (I_{K1}) の抑制作用を有することが示された。また、洞房結節標本の活動電位に対する作用を、PDE III 阻害薬であるミルリノンと I_K 阻害薬である E-4031 と比較した結果、トボリノンはミルリノンよりもむしろ E-4031 に類似した作用を示し洞調律数を減少させた。従って、洞房結節においてもトボリノンの I_K 阻害作用が発現し、PDE III 阻害作用による cAMP を介した陽性変時作用は、この I_K 抑制作用による陰性変時作用により打ち消されているものと推察された。

第 3 章では、トボリノンの動静脈拡張作用（後負荷、前負荷軽減作用）について総末梢血管抵抗および静脈のトーンスの指標である平均循環充満圧を指標に検討した。心不全時には神経体液性因子の活性化により、末梢血管抵抗の増加とともに静脈トーンスが上昇しており、いずれも短期的には血圧および心拍出量を維持する方向に働くものの、結果的にはむしろ心機能をさらに悪化させる方向に働くと考えられる。従って、心不全の治療においては、陽性変力作用によるポンプ機能の改善に加えて、動静脈拡張作用に基づく心臓の前負荷および後負荷の是正が重要と考えられる。トボリノンは麻酔開胸犬において、総末梢血管抵抗を用量依存的に減少させ動脈拡張作用を示した。また、トボリノンはアムリノンに比較して、心拍数の増加作用および血圧の低下作用に対して陽性変力作用に対する選択性が高かった。急性心不全の強心薬の使用では、陽性変力作用の発現時に、心拍数増加はもとより過度の血圧低下も望ましくないと考えられており、これらの点ではトボリノンはアムリノンに比較してより陽性変力作用選択的で有用な薬剤と考えられた。非放射性マイクロスフェアを用いた組織血流分布の検討においては、心筋血流量の増加が認められたが、他の主要臓器での血流の低下は認められなかった。静脈に対しては、トボリノンは静脈拡張薬であるニトログリセリンと同様に有意に平均循環充満圧を低下させ、静脈拡張作用を有することが示された。以上の結果から、トボリノンは強心作用に加え、動静脈拡張作用を有することが確認され、これらの作用は心不全時の上昇した心臓の前負荷および後負荷を是正し、心不全治療に有用であると考えられた。

第 4 章では、長時間投与時の心行動態に対する作用をドブタミンと比較検討した。 β 受容体を介して陽性変力作用を示すカテコラミン製剤では長時間使用時の薬剤耐性の発現が問題とされ、ドブタミンでは 72 時間以上の持続投与を受けた患者に耐性が発現することが報告されている。無麻酔犬にトボリノンを静脈内持続投与すると心収縮力の増加と心拍出量の増加が認められ、この作用は投与 24 時間後から投与 168 時間後まで維持し、トボリノン投与による耐性の発現は認められなかった。これに対してドブタミンでは投与

96時間目より効果の減弱が認められた。ドブタミン投与群では心筋 β 受容体数に変化はなかったものの、イソプロテレノールの反応性（心筋収縮力の増加）が低下し、フォルスコリンによる cAMP の産生能が低下していたことから、耐性の発現には β 受容体より下流の脱感作が寄与しているものと考えられた。以上の結果より、トボリノンはドブタミンとは異なり長時間の使用時にも効果の減弱を示さなかったことから、長期間の静脈内投与や経口投与での心不全治療において有用な薬剤になる得と考えられた。

以上の研究結果より、トボリノンは PDE III 阻害作用とカリウム電流 (I_K および I_{K1}) 抑制作用を併せ持つ、新しいタイプの強心薬であることが明らかとなった。トボリノンは K 電流抑制作用を有することで従来の強心薬と異なり、陽性変時作用と陽性変力作用の分離がなされたものと推察された。心不全時には、陽性変力作用よりもむしろ心拍数の増加により過剰な負荷が心筋にかかること、また inverse force-frequency relation により心拍数の増加により収縮力が低下することが報告されていることから、本薬のように陽性変力作用のみを示す薬物は有用な強心薬であると推察された。また、カリウム電流抑制作用は、心室筋の活動電位持続時間を延長することで陽性変力作用を示すと考えられ、トボリノンはその作用機序の違いから、従来の PDE III 阻害薬に反応しない難治性心不全患者に有効な可能性も考えられた。

審査結果の要旨

心不全治療薬は基本的に心収縮力増強を惹起して心拍出量を増加する薬であり、心臓への前負荷や後負荷を是正することが重要である。すでに急性心不全の薬物療法として用いられている強心薬のジギタリス製剤やカテコールアミン製剤は治療域の狭さや薬物耐性発現の問題点を有している。本研究では、すでに上市されている経口強心薬ベスナリノンをリード化合物として、陽性変力作用と変時作用の分離した強心薬トボリノンを探索し、その作用機序ならびに心不全治療における有用性を薬理学的に検討したもので、以下の新知見を得た。

- 1) トボリノンの心血管作用を摘出心臓標本ならびにイヌの *in vivo* 実験系で検討し、その作用が治療薬として繁用されている従来のフォスフォジエステラーゼ (PDE) タイプⅢ阻害薬とは異なり、心収縮力増強時に心拍数増加作用を示さない新しい作用機序を有する可能性を示唆した。
- 2) トボリノンの強心作用の機序を生化学的あるいは電気生理学的に検討した結果、PDE タイプⅢ阻害作用に加えて、L 型カルシウム電流の増加と遅延整流性ならびに内向き整流性カリウム電流の抑制による再分極遅延が寄与していることを明らかにした。このユニークな陰性変時作用により、PDE 阻害による cAMP レベル上昇に起因する陽性変時作用を打ち消し、他の強心薬に見られる心拍数増加作用を発現しなくなることを提示した。
- 3) 平均循環充満圧を指標に用いた検討および非放射性マイクロスフェアを用いた組織血流分布の検討により、トボリノンは強心作用に加え動静脈拡張作用を有することを確認し、これらの作用は心不全時に上昇した心臓の前負荷および後負荷を是正するため、心不全治療に有用であることを明らかにした。
- 4) 長時間使用時の薬剤耐性が問題とされているカテコラミン製剤のドブタミンと心血行動態への作用を比較検討した結果、 β 受容体-G 蛋白-アデニル酸シクラーゼ複合体の脱感により耐性を示すドブタミンに比較して、トボリノンは長時間の使用時にも効果の減弱を示さなかったことから、長期間投薬が必要な心不全治療において有用な薬物になり得ることを示した。

本論文の内容は、トボリノンが PDE Ⅲ阻害作用とカリウム電流抑制作用を併せ持つ非常に新しいタイプの強心薬であることを明らかにし、疾患治療薬開発の一方向を示したばかりでなく、その幅広い生化学・電気生理学的側面を含めた評価系から得られた多くの知見は循環薬理学研究において非常に有用な情報を提供したものである。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。